1939

Aus dem Hygienischen Institut der Martin Luther-Universität
Halle-Wittenberg.

Direktor: Professor Dr. P. Schmidt.

Untersuchungen
ii der Trockenblutprobe nach Chediak zur Luesdiagnostik und ihre Bedeutung gegenüber anderen Syphilisreaktionen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Walther Ahrens

approb. Arzt aus Teupitz, Kreis Teltow.

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

Verlag Carl Nieft, Bleicherode am Harz

1939

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Schmidt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dörffel

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Juli 1939.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Einleitung.

Seit der Entdeckung der Spirochäta pallida und der Wassermann'schen Reaktion hat die Zahl der Ergänzungsreaktionen immer mehr zugenommen. Die Ergänzungsreaktionen gehen zurück auf das Phänomen der kolloidalen Flockungen zwischen den Globulinen des Patientenserums und den Lipoiden der luetischen Extrakte. Im Liquor wie im Serum hat P. Schmidt als erster schon frühzeitig Trübungen und Flockenbildung bei Luetikern auftreten sehen. Später fanden dann diese Beobachtungen ihre praktische Anwendung in den bekannten Verfahren von Meinicke, die heute zu einem erheblichen Grade der Zuverlässigkeit entwickelt worden sind. Doch auch bei diesen wurde eine Vereinfachung erstrebt, wobei besonders die Trockenblutprobe nach Chediak in neuster Zeit eine besonders günstige Beurteilung erfahren hat. Mit dieser Reaktion beschäftigen sich die folgenden Darlegungen.

Hier, wie bei den anderen Reaktionen auch besteht das Wesentliche in kolloidalen Vorgängen, eine Auffassung, die vor der Antigen-Antikörper-Reaktionsvorstellung immer mehr in den Vordergrund gerückt ist. Eine solche Reaktion liegt auch dem von Chediak angegebenen Verfahren, nach dem man aus einem am Objektträger angetrockneten Tropfen Blut die Serodiagnose auf Syphilis stellen kann, zugrunde. Der Mechanismus dieser Reaktion entspricht im wesentlichen dem der Meinicke-Klärungsreaktion (MKR II). Es werden hierbei auch dieselben Extrakte benutzt. Das Serum wird nun bei der Trockenblutprobe (TBR) durch die einfache Methode des Eintrocknens und Wiederaufschwemmens für die eigentliche Reaktion gewonnen. Mit dem frischen Blutstropfen ist der Ausfall der Reaktion nicht zu unterscheiden. Mit den abzentrifugierten Seren dagegen — entsprechend der Mikro-Meinicke-Reaktion — ist das Resultat eindeutig. Die bei positivem Ausfall der Reaktion entstandenen Flocken sind Präcipitate, die durch das Zusammenwirken der Seroglobuline und der Extraktlipoide entstanden sind. Der Flockungsvorgang als solcher kommt dabei so zustande, daß durch den luetischen Prozeß die Gesamtglobuline labilisiert und damit beim späteren Zusammenwirken mit den Extraktlipoiden leichter ausflockbar gemacht werden. Somit beruht das Wesen der Reaktion nicht auf spezifischen, amboceptorartigen Luesreaginen, sondern auf einer Globulinfraktion des Luesserums. Die Flockungen bei der TBR sind identisch mit den bei Meinicke-Klärungsreaktionen entstehenden Ausfällungen, wie man sie in ähnlicher Weise z. B. bei mikroskopischer Ablesung der MKR II sieht. Diese Präcipitate bei positivem Ausfall der TBR haben also nichts zu tun mit einer Zusammenklumpung der roten Blutkörperchen, wie dies nach Ansicht von Sattler der Fall ist. Denn diese werden ja durch den starken osmotischen Druck bei Zugabe der 3,5%igen Kochsalzlösung zur Hämolyse gebracht, wodurch ja dann auch das lackfarbene Aussehen der Präparate bedingt ist.

Somit ist also die TBR, genau wie dies P. Schmidt schon über das Wesen der Wassermann'schen Reaktion aussprach, im Sinne der Immunitätsreaktionen bei denen die Reaktion auf dem Zusammenwirken von Antigen und Antikörper beruht, nicht als „spezifisch" anzusehen. Im praktisch-klinischen Sinne jedoch ist sie mit gewissen Einschränkungen als „spezifisch" anzusehen und über jeden Zweifel erhaben.

Schon viele Jahre, bevor Chediak seine Methode zum vereinfachten Luesnachweis veröffentlichte, war man fortgesetzt danach bestrebt, eine praktisch einfache Methode zu finden, die es auch dem praktischen Arzt in der Sprechstunde ermöglichen sollte, die Diagnose auf Lues selbst zu stellen.

So wurde im Jahre 1920 von Meyer und Bierast, denen sich später von Schilling anschloß, auf einfache Weise versucht, zum Ziel zu gelangen. Sie tropften nämlich einfach auf Fließpapierstreifen, die sie vorher mit empirisch gefundenen Farben getränkt hatten, einen Tropfen Blut auf, um diesen dann nach Ablauf einer gewissen Zeit gegen das Licht zu betrachten. Aus der Umrandung dieses Tropfens wollte man dann die Diagnose stellen, indem nämlich bei Gesunden helle Randzonen mit scharfem Außenrand, bei Kranken Unterbrechungen der äußeren Zone und auch verschiedenartige Aufhellungen im Tropfenbild zu sehen sein sollen. Diese Methode, die nach ihren Erfindern — Guttadiaphot — Tropfbild im durchfallenden Licht genannt wurde, erwies sich aber als unspezifisch, da sie bei allen infectiösen und toxischen Zuständen reagierte und so mit der Blutsenkungsgeschwindigkeit in eine gewisse Parallele gesetzt werden kann.

Interessant ist ferner der von Antoni im Jahre 1925 eingeschlagene Weg: dieser wollte nämlich aus einem Blutausstrich, den er mit der sogenannten Ringold-Lösung färbte, die Luesdiagnose stellen. Vermittels dieser neuen Färbemethode stellt Antoni Veränderungen an den Kernen der weißen Blutzellen fest, deren Hauptcharakteristikum Gangbildungen sind, welche die Kerne zickzackartig durchbohren. Das Vorhandensein dieser Gänge bezeichnet er als charakteristisch für Lues. Wie sich aber späterhin gezeigt hat, stellen diese Gänge kein spezifisches Anzeichen für Lues dar, sondern sie finden sich überall dort, wo wir es mit einer abgelaufenen bezw. bestehenden Infection oder Intoxikation zu tun haben. Trotzdem bleibt Antoni das Verdienst, diese Gänge als erster gesehen zu haben.

Stellen diese beiden Methoden zunächst noch nicht geglückte Versuche dar, auf eine einfache und schnelle Art die Luesdiagnose zu sichern, so ändert sich das Bild, als uns Meinicke im Jahre 1925 seine Mikroreaktion für Syphilis angibt. Aber auch diese Methode, deren Technik ich als bekannt voraussetzen möchte, ist noch nicht imstande, das Problem nach einer charakteristischen Schnellreaktion zu lösen und als unerläßliches Rüstzeug Eingang in die Sprechstunde des praktischen Arztes zu finden.

Daß natürlich auf diesem Gebiete noch ungeheuer viel mehr Anstrengungen gemacht wurden, um eine zweckmäßige Schnellreaktion zu erhalten, ist durchaus verständlich. Es würde aber über den Rahmen dieser Arbeit hinausführen, wollten wir alle diese, wenn auch interessanten Versuche, hier auch nur kurz erwähnen. Eins darf aber noch kurz gesagt werden, daß nämlich eine ähnliche Objektträgermethode, wie die unsere, schon im Jahre 1926 von Kline und Young in Cleveland (Ohio) veröffentlicht worden ist. Ebenfalls eine schnellverlaufende Mikropräcipitationsreaktion zum vereinfachten Luesnachweis. Durch dieses heute als Kline-Test bezeichnete Objektträgerverfahren sei man nach Angaben der Autoren imstande, mit sehr kleinen Mengen von aktivem und inaktivem Serum, von defibrinierter Blut sichere Resultate zu erhalten. Jedoch ist auch hier wohl die technische Frage — besonders in der Herstellung der Extrakte — zu ungeeignet, um sich als praktische Schnellreaktion durchsetzen zu können.

Ein Hauptmerkmal fällt aber bei allen diesen Versuchen auf, daß man nämlich bestrebt ist, mit möglichst kleinsten Mengen von Untersuchungsmaterial auszukommen und weiterhin auch den praktischen Bedürfnissen entgegenkommt, möglichst mit dem Blut direkt zu arbeiten.

Im Jahre 1932 veröffentlichte nun der spanische Serologe Alejandro Chediak, Habana, zwei Arbeiten, in denen er die Ergebnisse einer Luesreaktion mitteilte, die er mit einem angetrockneten Tropfen Kapillarblut und Meinicke-Klärungsextrakt anstellte. Ein Jahr später wurde diese Methode von dem Kölner Hygieniker Peter Dahr aufgegriffen, der die Reaktion nachprüfte, ihre Brauchbarkeit bestätigte und sie schließlich in einigen Punkten der Technik vereinfachte. Dahr berichtet darüber in zwei grundlegenden Arbeiten und führte als Bezeichnung für diese Reaktion den Namen „Trockenblutreaktion nach Chediak" ein mit der folgenden Abkürzung „TBR".

Die Benennungen für diese Reaktion sind in der Literatur keineswegs einheitlich. Chediak selbst bezeichnet sie einfach als Mikroreaktion, womit er nur zum Ausdruck bringt, daß diese Reaktion mit Hilfe eines Mikroskopes abgelesen wird. Wendlberger und Schreiner sprechen von einer „Blutstropfenreaktion" und gebrauchen BTR als Abkürzung dafür. Dahr spricht, wie oben schon erwähnt wurde, von einer Trockenblutreaktion (TBR). Castañeda-Pallacios bezeichnet aber diese Benennungen als unzutreffend, weil man es streng genommen nicht mit einer Trockenreaktion zu tun hat. Es wird zwar eingetrocknetes, defibriniertes Blut benutzt, die eigentliche Reaktion findet aber im flüssigen Zustande statt. Er hält es für zweckmäßig, den Namen des Erfinders — wie bei anderen Luesreaktionen auch: WaR, MKR MBR usw. — zu gebrauchen und in unserm Falle eine Flockung anzunehmen, die durch die Anwesenheit der Antikörper („reginas" Chediaks) bedingt sein dürfte. Er empfiehlt daher, diese Methode als: Chediaksche Flockungsreaktion zu bezeichnen und sie folgendermaßen abzukürzen: Ch. F. R. oder Ch. R. schlechthin. Wir selbst haben uns an die von Dahr gegebene Bezeichnung gehalten, einmal weil sie uns unter diesem Namen zum ersten Male begegnet ist, dann aber auch, weil diese Bezeichnung in der bisher erschienenen Literatur die gebräuchlichste ist.

Ausschlaggebend für eine Nachuntersuchung der TBR unsererseits waren die vielen Vorzüge, welche dieser Reaktion nachgerühmt werden. Vor allem sollte sie das, was man von einer brauchbaren serologischen Reaktion unbedingt verlangen muß, nämlich genügende Empfindlichkeit und Spezifität, in hervorragendem Maße besitzen. Nach Angaben von Chediak stimmen die Ergebnisse dieser Probe mit den besten serologischen Reaktionen überein. Die dabei gegebenen Vorteile einer möglichen schnellen Durchführung und die verhältnismäßig geringen Unkosten der Trockenblutmethode sind überzeugend. — Dahr berechnete bei einer jährlichen Durchschnittszahl von 10 000 Untersuchungen den Preis für eine Reaktion mit 0,15 Pfg. Auch bei weniger Untersuchungen wird der Preis von 1,5 Pfg. dabei nicht überschritten (Unkosten für die WaR dagegen 36 Pfg.; bei diesen Berechnungen wurde allerdings die Arbeitszeit unberücksichtigt gelassen). Fügt man zu diesen Vorteilen noch die geringen Voraussetzungen an erforderlicher Laboratoriumstechnik und die primitiven zur Reaktion notwendigen Hilfsmittel, so wirkt diese Methode geradezu bestechend. Weitere Vorzüge bestehen darin, daß man eine Venenpunktion dabei vermeiden kann, da ja nur ein Tropfen Blut für die Reaktion erforderlich ist. Dies kann aus verschiedenen Gründen wichtig sein. Die Schwierigkeiten, die sich bei Säuglingen, Kleinkindern, Fettleibigen oder sonst ungünstigen Venenverhältnissen der Gewinnung genügender Blutmengen zur Durchführung serologischer Untersuchungen häufig genug entgegenstellen, sind jedem Arzt hinreichend bekannt. Sie gibt uns ferner die Möglichkeit, ohne, wie gesagt, die Patienten mit einer Venepunctio beunruhigen zu müssen, in diskreter Weise orientierende Untersuchungen durchführen zu können. Denn häufig genug schrecken die Patienten vor einer

Blutentnahme zurück, teils weil es ihnen als eine zu große Belästigung erscheint, teils weil sie wissen, daß es sich dabei um eine Blutuntersuchung auf Syphilis handelt. Erwähnt sei auch, daß die TBR Glänzendes zu leisten imstande sein muß, wenn man für eine Bluttransfusion dringend den Blutbefund braucht. Besonders wird ihre Anwendung bei der großen Billigkeit und Einfachheit der Ausführung bei Reihenuntersuchungen, Fürsorgeberatungsstellen etc. einmütig von allen Autoren hervorgehoben und empfohlen. Alles in allem Gründe genug, um uns mit der Nachprüfung dieser Methode zu befassen.

Beschreibung der Technik.

In der Ausführung der Technik hielten wir uns an die von P. Dahr gegebenen Anweisungen, der die Ausführungen von Chediak in zwei Punkten abänderte. Er verwandte nämlich statt des von Chediak angegebenen MKR I-Extraktes („Original-Extrakt") den Extrakt für die MKR II („Original-Standart-Extrakt"). Dieses bedeutet insofern eine Erleichterung der Technik, als die Kochsalzlösung für die MKR II im Gegensatz zur MKR I mit Sodazusatz nicht jedesmal frisch zubereitet zu werden braucht. Ferner soll diese Modifikation gleichzeitig den Vorteil einer erhöhten Zuverlässigkeit der Proben in sich bergen. Dann wurden von Dahr die Kochsalz- und Extraktmengen Chediaks von 0,015 ccm auf das Doppelte erhöht (0,03 ccm), da sich die kleinen Mengen als zu gering erwiesen hatten, zumal ja beim Versuchsgang ein Teil der Blutlösung immer durch Haftenbleiben verlorengeht. Außerdem läßt es sich mit den größeren Mengen leichter arbeiten.

Für die Untersuchung genügt ein Tropfen Blut, den man aus dem vorher mit Äther sorgfältig gereinigten Ohrläppchen oder der Fingerbeere gewinnt und mit der Ecke eines entfetteten Objektträgers auffängt (Abb. 1). Der Vorteil dieser Anordnung ergibt sich, wie wir weiter unten sehen werden, aus dem weiteren Verlauf der Technik. Das auf dem Objektträger aufgefangene Blut muß nun durch Verrühren — etwa ½ Minute lang — möglichst gründlich defibriniert werden, um etwaige Fehlerquellen zu vermeiden. Zum Verrühren wird am besten die Ecke eines anderen Objektträgers benutzt oder aber man macht es wie es Castañeda-Pallacios tat, der ein Holzstäbchen dazu verwandte, dem er nach jeder Benutzung die Spitze abbrach und es auf diese Weise etwa 20 mal benutzen konnte. Durch das Verrühren wird der Tropfen auf reichlich 10-Pfennigstück-Größe ausgebreitet, wodurch gleichzeitig der Antrocknungsprozeß beschleunigt wird. Will man in besonders eiligen Fällen bei zweifelhafter klinischer Diagnose,

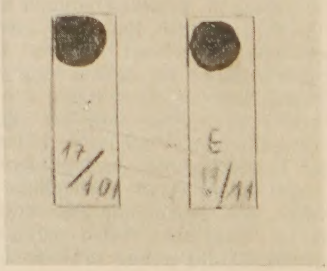


Abbildung 1.

B. im poliklinischen Betrieb, die Untersuchung möglichst bald vornehmen, ann kann man das Antrocknen des Blutes durch Auflegen des Objektträgers f eine angewärmte Unterlage oder durch Nahbestrahlung mit einer Glühirne beschleunigen.

Da wir zu einem großen Teil unsere Untersuchungen mit demjenigen aterial ausführten, das unserm Institut zur serologischen Untersuchung teils on den Kliniken, teils von den praktischen Ärzten eingesandt wurde, fiel r uns das Defibrinieren in diesen Fällen fort, da sich das Serum in den ersandröhrchen bereits abgesetzt hatte, das wir dann gleich mit Hilfe einer erilen Platinoese auf den Objektträger brachten. Anfangs verfuhren wir in erselben Art wie I. Stahn es in ihrer Arbeit beschreibt, indem wir nämch mit dem Serum Blutkörperchen aus dem Blutkuchen abschüttelten und on diesem Serum-Blutkörperchen-Gemisch einen Tropfen zur weiteren Verrbeitung benutzten. Späterhin verwandten wir jedoch nur noch das mehr der weniger sanguinolente Serum, ohne eine Veränderung in der Reaktion ststellen zu können. Dies ist ja wohl auch verständlich, da es sich bei ieser TBR doch wohl um eine Modifikation der Mikro-Schnellreaktion einickes handelt, aber vor dieser den Vorteil hat, daß sie mit dem lutstropfen direkt arbeitet und uns so der Mühe enthebt, mit der Kapillare as Serum zu gewinnen.

Zu dem angetrockneten Blut bringt man dann 0,03 ccm einer 3,5%igen ochsalzlösung und löst dieses durch Rühren mit der Ecke eines Objekträgers auf. Diese dann als lackfarben erscheinende Flüssigkeit wird nun if einen anderen mit Paraffinringen versehenen Objektträger gebracht. Abb. 2), die das Auseinanderlaufen der Blutflüssigkeit verhindern sollen. ber die praktische Herstellung solcher Paraffinringe werden wir weiter unten erichten.

Abbildung 2.

Hat man nun diese Kochsalzaufschwemmung des Tropfens, wie wir es en vorschlugen (Abb. 1), in der Ecke eines Objektträgers verrührt, so gehieht der Transport von dem Objektträger in den Paraffinring einfach in er Weise, daß man die Ecke etwa in die Mitte des Paraffinringes aufsetzt nd den Objektträger steilstellt. Dadurch läuft die Flüssigkeit ohne weitere ilfsmaßnahmen in den Paraffinring. Bei diesem Vorgehen spart man im ergleich zu dem von P. Dahr angegebenen Verfahren, der die verrührte üssigkeit mit der Längskante eines zweiten Objektträgers abstreicht, um e in den Paraffinring zu bringen, erstens Material und zweitens erscheint uns einfacher.

Die so mit Blut beschickten Paraffin-Objektträger werden nun in eine uchte Kammer gestellt, bis alle zu untersuchenden Blutproben aufgelöst und die Paraffinringe übertragen sind. Das Aufbewahren in einer feuchten ammer ist wegen der sonst schnell stattfindenden Eintrocknung des Blutmisches erforderlich. Als feuchte Kammer benutzten wir 2 ineinanderschachtelte Petrischalen von etwa 30 cm Durchmesser, wobei der Boden r einen Schale mit angefeuchtetem Fließpapier ausgelegt ist (Abbildung 3). at man nun einige 100 Proben im gleichen Untersuchungsgang zu unter-

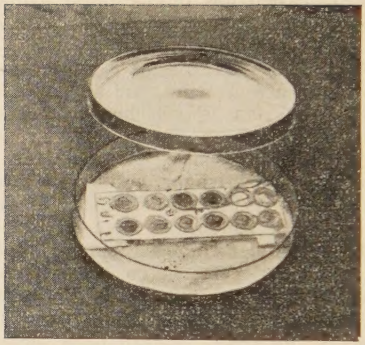


Abbildung 3.

suchen, dann können die zuerst aufgelösten Blutproben ohne weiteres solan in der feuchten Kammer stehen bleiben, bis auch die letzten Blutstropf aufgelöst sind. Zu dieser Blutlösung gibt man dann 0,03 ccm einer Extra verdünnung, wie sie zur Meinicke-Klärungs-Reaktion II (MKR II) gebrau wird. (MKR II-Extrakt und 3,5%ige Kochsalzlösung werden im Verhält 1:10 gemischt.) Die Extraktverdünnung wird in derselben Weise hergeste wie man sie für die Serumuntersuchung für die MKR II benötigt, d. h. al es werden Extrakt und die 3,5%ige NaCl-Lösung zunächst 8 Minuten la getrennt im Wasserbad von 56 Grad erwärmt und dann gemischt. Das Z sammenschütten der beiden Lösungen geschieht in der Art, daß man d Kochsalzlösung zu dem Extrakt gießt, da sonst beim umgekehrten Verfahr von der geringen Extraktmenge, wie wir sie zu unseren Untersuchung benötigen, zu viel verloren gehen würde. Das fertige Extraktgemisch kom dann noch zum Nachreifen für genau 2 Minuten zurück ins Wasserbad u ist dann gebrauchsfertig.

Hat man kein genau eingestelltes Wasserbad zur Verfügung, so füllt m einfach Wasser von 60 Grad in einen beliebigen Topf, stellt die Reagen röhrchen, die die Kochsalzlösung und Extraktflüssigkeit enthalten, in e kleines Gestell und gibt dies ins Wasserbad, das man der natürlichen A kühlung überläßt, bis das Thermometer an einem beigegebenen Kontro röhrchen die richtige Temperatur von 56—57 Grad anzeigt.

Im allgemeinen haben sich uns 0,5 ccm Extrakt mit 5 ccm NaCl-Lösu (3,5%ige) für etwa 140—150 Reaktionen als vollkommen ausreichend e wiesen. Man hat dann außerdem immer noch genügend Extraktreserven f den Fall daß beim Pipettieren etwas verloren geht. Eine geringere Extrak menge zu verwenden, selbst bei einer kleineren Anzahl von Untersuchunge empfiehlt sich wegen der leichter daraus entstehenden Ungenauigkeiten wen

Von dieser Extraktverdünnung pipettiert man dann möglichst schn 0,03 ccm zu der Blutlösung in die Paraffinringe.

Hat man nun sehr viele Untersuchungen, wie wir sie beispielsweise manchen Tagen bis zu 100 und mehr ausgeführt haben, so liegt eine weite Erleichterung der Technik in der Handhabung des Pipettierens. Da nämli das genaue Abpipettieren von vielen 0,03 ccm-Mengen der Kochsalzlösu und der Extraktverdünnung auf die Dauer sehr anstrengend und ermüdend i behalfen wir uns in der Weise, daß wir aus einer gewöhnlichen Widalpipet jedesmal einfach einen Tropfen auf das Blutgemisch auffallen ließen. U dabei etwa zu groß werdende Tropfen zu vermeiden, kann man die Spitze d

Pipette über einer Flamme glühen, wodurch das Lumen des Pipettenauslaufes gerade die Größe bekommt, daß jedesmal etwa 0,03 ccm bis 0,05 ccm auftropfen. Diese kleinen Schwankungen in einem Bereich von 0,03—0,05 ccm, die hierbei stets einzuhalten sind, sind ohne Einfluß auf die Reaktion, wie dies auch Castañeda-Pallacios in seiner hierüber veröffentlichten Arbeit angibt; besonders wenn man den Blutstropfen oder das Serum, wie wir es taten, genügend reichlich wählt. Dahr empfiehlt, zu demselben Zwecke sich Gummipipetten in der Weise herzustellen, daß man gewöhnliche unkalibrierte Pipetten oder Röhrchen aus Jenaer Glas in der Gasflamme dünn auszieht und die Pipettenspitze solange verkürzt, bis bei einem bestimmten Pipettenlumen sich gerade aus der Pipette mit 0,3 ccm aufgesogener Flüssigkeit 10 Tropfen austropfen lassen. Bei diesem Vorgehen arbeitet man sicherlich genauer und zugleich auch schneller, als wenn man in ermüdender Arbeit hunderte von Einzelmengen mit der Meßpipette abmessen muß.

Nach der Zugabe der Extraktverdünnung zu der Blutlösung muß durch Schütteln der Proben ein gutes Vermischen der Flüssigkeiten erreicht werden. Zu diesem Zwecke konstruierten wir uns ein Brett, in dem entsprechend der Breite eines Objektträgers Schrauben eingelassen wurden, sodaß die Objektträger bequem dazwischen geschoben werden konnten und auf diese Weise fixiert waren. Wie aus der Abbildung 4 zu ersehen ist, konnten wir so bis

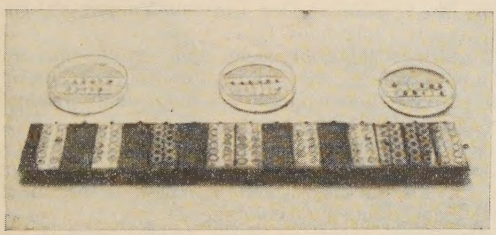


Abbildung 4.

zu 180 Proben gleichzeitig durch kräftiges Schütteln mischen. Anfangs benutzten wir dazu einen Schüttelapparat und ließen diesen etwa 10 Minuten lang in Betrieb. Es genügt jedoch auch, was sich uns sogar noch als besser erwiesen hat, wenn man die Proben etwa 3 Minuten lang manuell schüttelt. Dadurch kann einerseits ein Überlaufen der Flüssigkeit über den Rand der Paraffinringe fast stets vermieden werden und andererseits genügt die Zeit des Schüttelns vollauf. Hat man nur wenige Proben zu untersuchen, so läßt man diese zum Schütteln auf dem Boden der feuchten Kammer liegen, wobei ein Hin- und Herrutschen der Objektträger durch die Feuchtigkeitsadhäsion verhindert wird.

Nach dem Schütteln beläßt man die Proben noch etwa dreiviertel Stunde in der feuchten Kammer bei Zimmertemperatur stehen und kann dann die Reaktionen unter dem Mikroskop bei Vergrößerung 80—100 und stark abgeblendetem Licht ablesen. Es empfiehlt sich jedoch, nach einer weiteren ¼ Stunde erneut abzulesen. Dadurch werden die Ergebnisse verschärft. Stark positiven Ausfall der Reaktion erkennt der Geübte schon wenige Minuten nach dem Schütteln. Vor einer vorzeitigen Ablesung möchten wir aber, genau wie Dahr, Wendlberger und Schreiner es tuen, warnen, da positive Resultate sicherlich nur bei einzelnen stark reagierenden Seren unmittelbar nach dem Schütteln in Erscheinung treten. Wendlberger und Schreiner empfehlen als Optimum der Ablesung einen Zeitraum von ½ bis 1 Stunde. Ein längeres Abwarten halten sie im Gegenteil für weniger

günstig, da hierdurch die Genauigkeit der Ablesung in Frage gestellt sei soll. Nach eigenen Erfahrungen muß gesagt werden, daß sich uns ei längeres Warten öfters als günstig erwiesen hat. So konnten wir in eine Reihe von Fällen beobachten, daß serologisch als sicher festgestellte positiv Seren bei der TBR manchmal nach 1 Stunde noch ein negatives Ergebn zeigten, das jedoch bei längerem Warten — etwa 4 Stunden — noch positi wurde. Dies ist jedoch nur bei ganz wenigen Proben der Fall, sodaß ma aus diesen Ausnahmen keinesfalls eine Regel machen darf. Andererseit haben wir aber auch die Ablesung der Ergebnisse noch in einer Versuchsreihe nach 24 Stunden vorgenommen mit dem Ergebnis, daß alle positive Seren noch deutlicher als solche hervortraten, daß aber andererseits auch be den negativen Seren sich eine zunehmende Körnelung zeigte, die zwar den Geübten als negativ zu erkennen war, bei etwas weniger Übung jedoch leicht zu Fehlschlüssen in der Beurteilung der Ergebnisse führen kann. Wenn somit durch eine längere Wartezeit bis zur Ablesung der Ergebnisse zwar eine gewisse Verschärfung der Reaktionen erreicht wird, so muß man sich andererseits darüber im Klaren sein, daß im gleichen Verhältnis mit der zunehmenden Wartezeit auch die Gefahr einer Erhöhung der Unspezifität eingeschlossen liegt. Nach all dem eben Gesagten muß festgestellt werden, daß sich auch uns ein Zeitraum von etwa 1 Stunde nach dem Schütteln der Proben als Optimum für die Ablesung bewährt hat.

Liest man nun die Ergebnisse der Untersuchungen ab, so ergibt sich für die Reaktionsstärke etwa folgendes Bild:

1. Bei stark positiver Reaktion sieht man große, unregelmäßig gezackte Schollen und Flocken, die bei optimaler Beleuchtung tief schwarz erscheinen und die die doppelte bis mehrfache Größe von roten Blutzellen erreichen (Abbildung 8).
2. Bei positiver Reaktion bietet sich ein ähnliches Bild wie bei 8, nur daß die Schollen und Klumpen im ganzen kleiner sind und sich im Gegensatz zu den stark positiven in einem größeren Mengenverhältnis im Gesichtsfelde befinden (Abbildung 7).
3. Negative Ergebnisse sind an einer feinen gelblich-braunen, homogen über das ganze Gesichtsfeld verteilten Körnelung zu erkennen, die sich — wie Dahr es treffend vergleicht — bei einer Erschütterung des Reaktionsgemisches wie fließender Sand durch das Blickfeld bewegt (Abbildung 5).
4. Die Beurteilung der schwach positiven bis zweifelhaften Ergebnisse ist Sache einer gewissen Übung und unterliegt in gewissen Schwankungsbreiten stark dem subjektiven Ermessen des betreffenden Untersuchers. Bei diesen Proben sieht man eine eben beginnende feine Ausflockung, die sich aber von den kleinen punktförmigen Körnchen bei negativen Ergebnissen durch ihr kräftigeres Aussehen unterscheiden lassen (Abbildung 6).

Fehlerquellen.

Bei dieser Gelegenheit sei gleich noch auf einige Fehlerquellen bei der Beurteilung der Reaktionen hingewiesen: Daß ein zu großer Zwischenraum zwischen der technischen Fertigstellung der zu untersuchenden Proben und der Ablesung ihrer Ergebnisse leicht die Gefahr einer erhöhten Unspezifität mit sich bringt, wurde eingangs schon einer eingehenden Betrachtung gewürdigt. Bei weniger gut gereinigten Objektträgern kann ein negatives Reaktionsbild leicht durch kleine Schmutzpartikelchen gestört werden. Jedoch geben diese Schmutzreste niemals den Eindruck der bei positiver Reaktion auftretenden schwarzen Flocken. Die bei ungenügendem Defibrinieren leicht

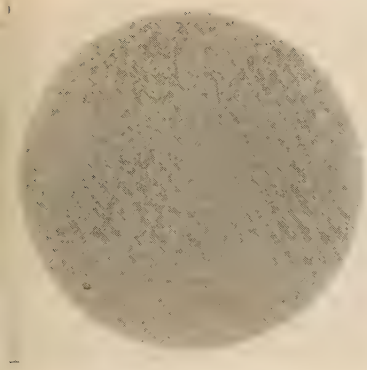


Abbildung 5. TBR negativ.

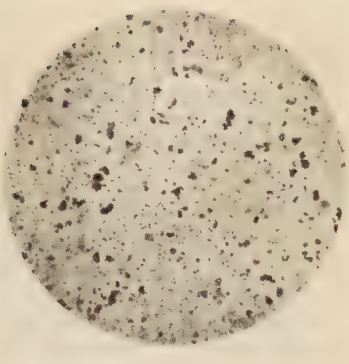


Abbildung 6. TBR schwach positiv.

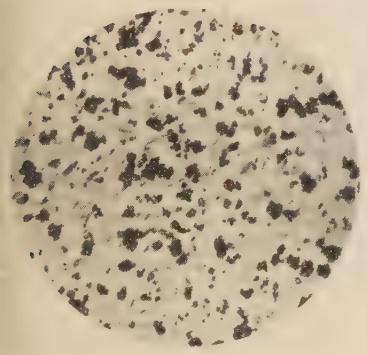


Abbildung 7. TBR deutlich positiv.

Abbildung 8. TBR stark positiv.

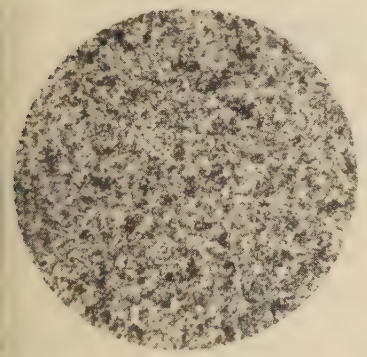


Abbildung 9. Überreifer Extrakt.

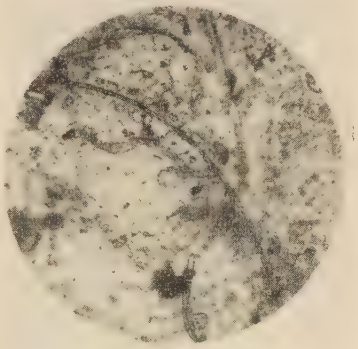


Abbildung 10.
Durch ungenügendes Defibrinieren entstandene Verunreinigung.

entstehenden bräunlichen, auf dem Reaktionsgemisch oben aufschwimmenden Fibrinflöckchen sind von den schwarzen Schollen bei positiver Reaktion, die sich allmählich zu Boden setzen, leicht zu unterscheiden (Abbildung 10). Eine weitere Gefahr ungenügend defibrinierter Blutstropfen liegt in dem Abplatzen des angetrockneten Blutes von dem Objektträger. Etwa vorhandene braune Schollen deuten auf ungelöste Blutreste hin. Altes sero-negatives Blut kann eine feine schwarze Körnelung aufweisen. Diese unterscheidet sich jedoch von der spezifischen Ausflockung insofern, als die schwarzen Flocken gleichmäßig groß sind im Gegensatz zu der unregelmäßigen Größe der Flocken bei positiven Reaktionen. In ganz seltenen Fällen löst sich der angetrocknete Blutstropfen nicht in der üblichen Weise — zu der gewohnten lackfarbenen Flüssigkeit — sondern es entstehen makroskopisch sichtbare braune Krümel in einer zäh-klebrigen Flüssigkeit. Diese Proben sind für die weitere Untersuchung unbrauchbar. Die Ursache hierfür ist noch unbekannt. Jedenfalls scheint es nicht daran zu liegen, daß nicht Nüchternblut zur Untersuchung verwandt wurde. Die Untersuchung wird im Gegenteil durch Verwendung von Blut, das nicht im nüchternen Zustand entnommen wird, nicht beeinträchtigt. Ebenso zeigen hämolytische und stark ikterische Seren, die sich im Ablauf der WaR oft störend auswirken, bei der TBR keine Beeinflussung. Besonders möchten wir noch auf einen Punkt hinweisen, dessen Nichtbeachtung leicht zu einer Fehlerquelle in der Beurteilung der Reaktionen werden kann. Es ist darauf zu achten, daß das fertiggestellte Extraktgemisch in den entsprechenden Mengen möglichst schnell zu dem Blutgemisch gegeben wird; denn kühlt das im Wasserbad auf 56 Grad erwärmte Extraktgemisch durch längeres Zuwarten zu sehr ab, so bilden sich in dem Extraktgemisch allein schon Flockungsvorgänge (Abbildung 9), die bei der später erfolgenden Ablesung leicht zum Anlaß fehlerhafter Ergebnisse werden können. Der Extrakt war dann bereits „überreif". Ein stärkeres Absinken der Temperatur kann dadurch vermieden werden, daß man neben der schon erwähnten sofortigen Verwendung des fertiggestellten Extraktes diesen während des Zupipettierens mit einer Hand warm umschlossen hält. Ferner ist darauf zu achten, daß die Kochsalzlösung möglichst nicht älter als 3 Tage sein soll. Man kann sich die 3,5%ige NaCl-Lösung durch entsprechende Verdünnung am besten aus einer 10%igen Kochsalzstammlösung bereiten, die sehr lange haltbar ist. Hat man Gelegenheit, bei jeder Untersuchungsreihe eine Blutprobe eines sicher negativen und eines sicher positiven Falles als Kontrolle mitlaufen zu lassen, so bietet das einen großen Vorteil.

Über die praktische Herstellung von Paraffinringobjektträgern.

Im Anschluß hieran sei es gleich noch gestattet, einiges über die praktische Herstellung von Paraffinringen zu sagen. Hat man täglich eine größere Anzahl von Untersuchungen vorzunehmen, so empfiehlt es sich, zunächst statt der gebräuchlichen kleinen Objektträger größere zu verwenden, die im ganzen leichter zu handhaben sind und sich auch zum Schütteln besser eignen. Wir benutzten zu unseren Untersuchungen Glasplatten etwa von der Größe 16 cm mal 6,5 cm. Auf einem solchen Objektträger kann man bequem 12 Paraffinringe auftragen (Abbildung 2). Was die Herstellung der Paraffinringe selbst anbelangt, so empfiehlt Dahr dazu eine Pipette zu benutzen, diese mit flüssiggemachtem Paraffin oder Ceresin aufzuziehen und dann die Ringe — etwa im Durchmesser von 1,5 cm — auf den vorher gut entfetteten Objektträger zu ziehen. Wir haben uns anfangs dabei so geholfen, daß wir uns auf der Unterlage einen entsprechend großen Kreis aufzeichneten und diesen auf dem darüber gelegten Objektträger nachzogen.

Bei diesem Verfahren hat sich uns aber neben der Unmöglichkeit, selbst bei größter Sorgfalt stets gleich große runde Ringe zu erhalten — was natürlich für den Ablauf der Reaktion ohne jede Bedeutung ist — als störend erwiesen, daß sich bei diesem Vorgehen das Dazwischensetzen von Luftbläschen zwischen dem Paraffin und der Glasplatte nicht immer vermeiden läßt. Die Lücke solcher Luftbläschen bringt es dann mit sich, daß das Reaktionsgemisch unter die Paraffinringe laufen kann und diese zur Ablösung bringt, oder aber, daß diese sich beim Reinigen leicht ablösen, sodaß man dauernd gezwungen ist, sich neue Objektträger mit Paraffinringen herzustellen. Gut bewährt hat sich uns dagegen folgende Technik, die alle die vorgenannten Mängel leicht vermeiden läßt. Um einen etwa 15 mm starken kreisrunden Gegenstand bogen wir uns einen mit einem Griff versehenen Ring aus Eisendraht, den wir dann fest mit einem schmalen Streifen Leukoplast umwickelten (Abbildung 11). Diesen taucht man einfach wie einen Stempel

Abbildung 11.

in das flüssiggemachte Paraffin und drückt ihn dann auf die Glasplatte. Sollte einem dabei die Höhe des Ringes zu flach erscheinen, so stempelt man einfach auf einen schon vorhandenen Ring nochmals auf. Dies Verfahren geht außerordentlich schnell und besitzt neben dem Vorzug, daß man die Ringe jedesmal schön gleichmäßig und rund erhält, den großen Vorteil einer wesentlich größeren Haltbarkeit. Man kann so hergestellte Objektträger nach ihrer jeweiligen Benutzung direkt mit einer Handbürste unter kaltem Wasser abscheuern, ohne ein Ablösen der Ringe von der Glasplatte dabei befürchten zu müssen, und kann sie dann immer wieder benutzen.

Ergebnisse der Untersuchungen.

Und nun zu den Ergebnissen. Um die große Zahl unserer Untersuchungen — im ganzen wurden 4580 Proben untersucht — übersichtlicher zu gestalten und einen besseren Überblick über die Leistungsfähigkeit der TBR zu erhalten, haben wir die Ergebnisse in verschiedene Gruppen unterteilt. Und zwar möchten wir folgende Gruppierung für am zweckmäßigsten halten:

1. Die sicheren Luesfälle.
2. Fälle mit Luesverdacht.
3. Sicher luesfreie Fälle, bei denen aber mit Sicherheit das Vorhandensein einer latenten Lues ausgeschlossen werden mußte (Ammen, Blutspender, Ehetauglichkeitszeugnisse usw.).
4. Fälle mit allgemeinen Diagnosen, bei denen die serologische Untersuchung zur Vervollständigung des klinischen Bildes die Veranlassung gab.

5. In der 5. Gruppe sind die Fälle gesondert zusammengefaßt, die durch ihre klinische Besonderheit Veranlassung gaben, an ihnen die Spezifität der TBR nachzuprüfen.

Die erste Gruppe — die sicheren Luesfälle —, bei denen die Diagnose entweder durch die serologische Untersuchung oder durch die Klinik erhärtet wurde, haben wir nochmals untergliedert, und zwar den verschiedenen Stadien der Lues entsprechend in Lues I, II, Lues latens, Lues congenita und Neurolues. Diese letzte Einteilung geschah zu dem Zwecke, um damit gleichzeitig die Reichbreite und Leistungsfähigkeit der Trockenblutprobe in den verschiedenen Stadien der Lues einer kritischen Betrachtung unterziehen zu können.

Wenden wir uns nun zuerst der Tabelle 1 zu, in der die Ergebnisse über die Lues I-Fälle zusammengestellt sind. Hier wurde der sichere Nachweis über das Vorliegen einer luischen Infektion entweder durch den Nachweis der Spirochäten selbst erbracht, oder die Diagnose dadurch erhärtet, daß die serologische Untersuchung entweder gleich oder bei einer später nochmals durchgeführten Kontrolle positiv ausfiel. Im ganzen wurden von uns 35 Lues I-Fälle, also Fälle mit Indurationen und Primäraffekten verschiedener Lokalisation — neben dem Genitale an den Lippen oder auch an den Tonsillen — untersucht. Für die Überlassung des Materials, das zum Teil aus der hiesigen Universitäts-Hautklinik stammt, sowie für das freundliche Entgegenkommen sind wir Herrn Professor Dr. Doffel zu Dank verpflichtet.

Tabelle 1.

Lues I, Primäraffekte.

Zahl der Fälle	WaR	MKR II	TBR
13	neg.	neg.	neg.
15	pos.	pos.	pos.
1	pos.	pos.	neg.
1	zwfh.	pos.	pos.
1	zwfh.	neg.	zwfh.
3	neg.	pos.	pos.
1	neg.	neg.	pos.

Zusammen 35

Danach zeigen also in 13 Fällen die Reaktionen ein übereinstimmend negatives Ergebnis, während sie 15 mal übereinstimmend positiv ausfielen. 3 mal waren die MKR II und die TBR der WaR überlegen, während die TBR gegenüber den anderen Vergleichsreaktionen einmal versagte. Daraus ergibt sich, daß die TBR in 63% der Fälle zu der Diagnose herankommt, während die MKR II mit 59% und die WaR mit 53% dahinter zurückbleiben. Dahr berichtet in seiner Arbeit von 21 von ihm untersuchten Fällen primärer Lues, bei denen die WaR, MKR II und TBR zusammen 11 mal positiv ausfielen. Darüber hinaus aber die TBR noch in 3 weiteren Fällen positiv reagierte. Danach wurden von der TBR 67% der Fälle erfaßt, während die WaR und die MKR II nur auf 52% der Fälle kamen. Ein sehr günstiges Ergebnis berichtet Stiehl, der 13 Blutproben von Primäraffekten untersuchte. Davon versagte die TBR nur in 2 Fällen, wogegen die Seroreaktion 9 mal versagte. Die TBR kam hier der Diagnose auf 85% heran, die Seroreaktion nur auf 30%. Die Dunkelfeldmethode war 13 mal positiv. Wendeborn hat von 14 Primäraffekten mit der TBR und der WaR 7 mal ein positives Ergebnis, während die KR nur 6 mal positiv reagierte. Dies entspricht einem Verhältnis von 50% zu 42%. Stahn berichtet nur von einem Fall primärer Lues, der mit allen Reaktionen ein positives Resultat

eigte. Die Ergebnisse von Wendlberger und Schreiner sind hier icht zu verwerten, da sie nicht genügend differenziert sind. Faßt man die : ebnisse unserer Untersuchungen und die der anderen Autoren zusammen, : muß festgestellt werden, daß die TBR im Lues I-Stadium den vergleichen- n Seroreaktionen überlegen ist.

Von Lues II-Fällen (Papeln, Exanthem und dergl.) wurden von uns 7 Fälle untersucht (Tabelle 2).

Tabelle 2.
Lues II.

Zahl der Fälle	WaR	MKR II	TBR
97	pos.	pos.	pos.

Hierbei fielen 97 mal übereinstimmend alle Reaktionen positiv aus. Daß urch die TBR alle frischen Lues II-Fälle erfaßt werden, bestätigen hediak Castañeda-Pallacios, Dahr, Sticht und Wendeborn a., die ebenfalls ein hundertprozentiges Übereinstimmen der TBR mit den ergleichsreaktionen fanden und somit ein Erfassen aller frischen Fälle ekundärer Lues durch die TBR feststellten.

Einen Hauptteil unserer Untersuchungen bilden die Fälle der Lues latens. ierbei ist zu bemerken, daß ein großer Teil der Patienten in Behandlung and und bereits eine Anzahl Kuren — zum Teil 3—6 energische kombinierte uren — hinter sich hatten. Bei diesen wurde eine serologische Kontrolle usgeführt. Sicher ist jedenfalls, daß bei diesen Patienten eine Lues beanden hat oder noch besteht.

Tabelle 3.
Lues latens.

Zahl der Fälle	WaR	MKR II	TBR
236	neg.	neg.	neg.
264	pos.	pos.	pos.
8	pos.	pos.	neg.
5	pos.	neg.	pos.
11	pos.	neg.	neg.
91	neg.	pos.	pos.
15	neg.	pos.	neg.
32	neg.	neg.	pos.

Zusammen 662

Hiernach fielen bei 500 Untersuchungen die Ergebnisse gleichsinnig ositiv oder negativ aus. Bei den restlichen 162 Fällen ist die Reihenfolge er Methoden in der Reaktionsschärfe folgende: An erster Stelle steht die BR mit 128 positiven Resultaten, es folgt die MKR II mit 112 positiven rgebnissen, während von der WaR nur noch 24 Fälle erfaßt werden. In erhältniszahlen ausgedrückt bedeutet dies also zusammenfassend, daß die BR eine Reichbreite von 59% besitzt, während die MKR II mit 57% und e WaR mit 43% dahinter zurückbleiben. Andere Autoren geben die Erhrungen ihrer Untersuchungen bei Lues latens folgendermaßen an: Dahr ntersuchte 706 Fälle und findet 1% Überlegenheit der TBR gegenüber den ergleichsreaktionen (TBR 51%; Vergleichsreaktionen 50%). Sticht, n dem 306 Fälle untersucht wurden, kommt zu folgendem Ergebnis: Übergenheit der TBR mit 77% gegenüber 76% der Seroreaktionen. Wendeorn gibt das Verhältnis der Leistungsfähigkeit der Reaktionen bei 156 von m untersuchten Fällen mit diesen Zahlen an: TBR 67%, KR 64% und aR 50%. Danach muß zusammenfassend gesagt werden, daß die Trocken-

blutmethode auch hier eine genügend große Reichbreite besitzt und d übrigen Seroreaktionen überlegen ist. Hierzu ist allerdings noch zu bemerke daß die 123 Fälle vorstehender Untersuchungen, die nur von der MKR oder der TBR erfaßt wurden, zum sogen. spätlatenten Stadium der Lu gerechnet werden müssen; d. h. also einem Krankheitsstadium, in dem e fahrungsgemäß die meisten Versager der WaR gegenüber den ander Reaktionen zu suchen sind. Diese Versager der WaR bestätigen den v A. Köhler erhobenen Befund, die bei einem Vergleich von WaR und K gerade bei den Fällen von Spätlues der KR eine überlegene Genauigkeit z sprechen mußte. C. Bruck äußert sich in seinem Handbuch der Ser diagnose der Syphilis dazu folgendermaßen: „Im allgemeinen kann man wo sagen, daß die Reaktion (WaR) im Latensstadium in etwa 50—60% d Fälle auftritt, eine Zahl, die also auf alle Fälle niedriger ist als diejeni der positiven Reaktion in manifesten Stadien. Daß in der sogen. Frühlate die Reaktion häufiger auftritt als in der Spätlatens, scheint sicher zu sein Auch wir können bei unserem täglichen Untersuchungsmaterial immer wied die gleiche Beobachtung anstellen, daß nämlich die MKR II in Fällen d Spätlatens — besonders wenn bereits eine Reihe energischer Kuren stat gefunden hat — länger positiv reagiert als die WaR. Schwierig und no sehr umstritten ist bei solchem positiven Ausfall der Reaktion allerding die Frage: Noch-Lues oder Heilung?

Und wir müssen feststellen, daß eine absolut exakte Entscheidung d Frage: Bedeutet eine solche positive Reaktion — selbst auch bei positiv WaR — im Latensstadium noch Krankheit oder nicht? mit unseren heutige Mitteln nicht zu erbringen ist. Besitzen wir doch, abgesehen von reinfizierte nicht eine einzige klinische oder experimentelle Methode, mit der wir bei Menschen die Heilung von Syphilis mit völliger Sicherheit konstatiere können. Andererseits ist auch die Frage, wieweit bei der Lues überhaup Spontanheilungen vorkommen können oder möglich sind, bis auf den heutige Tag noch ungelöst. Nach den bisherigen Erfahrungen wird wohl allgemei der Standpunkt angenommen, daß eine positive Reaktion für den Träger n ganz gleichgültig ist. Wir sehen dieselbe doch als einen Beweis dafür a daß die Krankheit noch nicht ganz abgeheilt ist oder wenigstens noc irgendwo im Körper Virus vorhanden ist. Damit gemahnt uns eine positiv Reaktion zur Vorsicht, und bedeutet für uns immer Möglichkeit eines mel syphilitischen Rezidivs. — Bei der Kompliziertheit der Serodiagnostik un der damit verbundenen Belästigung für den Patienten haben wir gerade zu fortlaufenden Überwachung solcher Fälle mit der TBR eine Methode in de Hand, die hierzu wegen ihrer Einfachheit und Billigkeit besonders geeigne erscheint.

In der Tabelle 4 sind die Untersuchungsergebnisse bei Lues congenit zusammengestellt.

Tabelle 4.

Lues connatalis.

Zahl der Fälle	WaR	MKR II	TBR
136	neg.	neg.	neg.
36	pos.	pos.	pos.
4	pos.	neg.	neg.
2	pos.	pos.	neg.
1	neg.	pos.	neg.
1	pos.	neg.	pos.
5	neg.	pos.	pos.
5	neg.	neg.	pos.
Zusammen 190			

Erwähnt werden muß, daß sich das Material dieser Fälle angeborener Lues zu einem Teil aus solchen zusammensetzt, bei denen nur der klinische Verdacht auf das Vorliegen dieser Erkrankung Anlaß zur Serodiagnose gab. Andernteils aber auch solchen, bei denen die Serumprobe der Mutter ein positives Resultat ergeben hat. Auch sind hier die Fälle mit eingereiht, bei denen bereits ein oder mehrere Kuren durchgeführt worden sind. Wir fanden bei 190 Fällen 172 mal einen gleichsinnigen Ausfall der Reaktionen. Von den restlichen 18 Proben versagte die WaR 11 mal, die MKR II 10 mal und die TBR 7 mal. Dieser negativen Bilanz steht eine positive gegenüber von 7 positiven Ergebnissen der WaR, 8 bei der MKR II und 11 bei der TBR. Im Hundertsatz ausgedrückt leistete danach die TBR 35 v. H., die MKR II 33 v. H., die WaR 32 v. H. Dahr und Sticht berichten von ihren Untersuchungen bei Lues congenita Übereinstimmung der TBR mit den Vergleichsreaktionen und kommen dabei auf einen Prozentsatz von 71% (Dahr) bezw. 96% (Sticht).

Wendeborn findet Überlegenheit der TBR mit 93% gegenüber der KR und WaR mit 86%. Nach der Arbeit von Stahn lauten die Berichte ähnlich günstig. Von 12 untersuchten Fällen wurden von der WaR 6 erfaßt (50%). Die Kahn'sche Reaktion ergab darüber hinaus noch 3 zweifelhafte Ergebnisse (gleich 75%, rechnet man diese zweifelhaften Befunde zur positiven Seite sonst 50% wie bei der WaR), und die TBR reagierte dabei 11 mal positiv, davon in einem Falle allerdings auch zweifelhaft (91%). Daraus ist zu entnehmen, daß die TBR auch hier ein verläßliches Hilfsmittel zur Stützung der Diagnose darstellt. Unsere verhältnismäßig niedrigen Zahlen erklären sich durch die große Anzahl der negativen Fälle, da ja, wie anfangs schon gesagt wurde, hier auch alle Verdachtsfälle einer Lues connatalis mit eingereiht worden sind. Vergleicht man aber die Zahlen unter sich, so zeigen sie im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren entsprechende Verhältnisse.

Die Resultate von 92 untersuchten Fällen mit der Diagnose: Lues cerebri, Tabes und progressiver Paralyse ergeben in der Zusammenstellung folgendes Bild:

Tabelle 5.
Neurolues.

Zahl der Fälle	WaR	MKR II	TBR
35	neg.	neg.	neg.
42	pos.	pos.	pos.
2	pos.	neg.	neg.
3	neg.	pos.	neg.
2	pos.	pos.	neg.
7	neg.	pos.	pos.
1	neg.	neg.	pos.

Zusammen 92

Danach Übereinstimmung der Resultate in 77 Fällen. Von den restlichen 15 Fällen werden 4 von der WaR, 8 von der TBR und 12 von der MKR II erfaßt. Hierbei ist also die TBR der MKR II unterlegen. Trotzdem kommt die TBR noch in 53% der Fälle an die Diagnose heran, gegenüber der WaR mit 49%. Die MKR II zeigt hier eine Leistungsfähigkeit von 86%. Vergleichen wir hiermit die Ergebnisse anderer Autoren. Sticht hat von 15 Fällen mit Paralyse 24 mal eine positive Seroprobe, und 1 mal fiel sie negativ aus. Dieselben Ergebnisse erzielte die TBR (96%). Stahn berichtet von 9 Tabesfällen, davon war die Seroreaktion 3 mal übereinstimmend

negativ. Von den übrigen 6 Fällen ergab die WaR 2 mal ein positives Resultat (22%), die KR fiel 2 mal positiv aus (22%) und hatte 1 mal ein zweifelhaftes Ergebnis (67%), während die TBR 3 mal positiv (33%) und einmal zweifelhaft reagierte (44%). 10 weitere Fälle werden von Wendeborn beschrieben. Davon verliefen übereinstimmend 3 mal alle Reaktionen negativ und 4 mal positiv. Von diesen 10 Fällen wurden also von der WaR und TBR 7 erfaßt (70%), während die KR nur 3 mal ein positives Resultat aufzuweisen hatte, dagegen aber 6 mal versagte (30%). Bei diesen Fällen zeigen die Ergebnisse der einzelnen Nachprüfer also Differenzen. Gleichlautend sind hierbei nur die Befunde der Leistungsfähigkeit gegenüber der WaR. Hier wird einmütig Überlegenheit oder gleiche Reaktionsschärfe der TBR mit der WaR festgestellt. Anders bei den Ergänzungsreaktionen. Die Übereinstimmung dieser Reaktionen mit der TBR bei Sticht stehen die Befunde von Wendeborn und uns gegenüber, die hier eine Unterlegenheit der TBR gegenüber den Ergänzungsreaktionen feststellen. Die Ergebnisse von Stahn sind wegen der zweifelhaften Befunde hier schlecht einzuordnen, würden aber ebenfalls eher für eine Unterlegenheit der KR gegenüber der TBR sprechen.

Die jetzt folgende Zusammenstellung enthält eine Übersicht über alle die Fälle, bei denen die Blutprobe wegen Vorliegen eines Luesverdachtes zur serologischen Untersuchung eingesandt wurde. Bei diesen Patienten war der Verdacht durch das Vorliegen etwa folgender Befunde begründet: Reflex-, Coordinations- und Sensibilitätsstörungen, Anisocorie, Iritis, Chorioditis, Vorliegen einer Lues des Ehepartners, Puella publica, Sehnervenatrophie, habitueller Abort, usw.

Tabelle 6.

Luesverdacht.

Zahl der Fälle	WaR	MKR II	TBR
409	neg.	neg.	neg.
70	pos.	pos.	pos.
4	pos.	neg.	neg.
3	pos.	neg.	pos.
13	neg.	pos.	pos.
5	neg.	neg.	pos.

Zusammen 504

Hier seien nur kurz die abweichenden Befunde besprochen. Die Diagnosen bei den 5 Fällen in der 6. Rubrik, wo allein die TBR positiv reagierte, lauteten je einmal auf: Iritis, Gummaknoten (?), Sprachstörungen mit fehlenden Reflexen, Balantis und Episkleritis. Inwieweit es sich hierbei um eine wirkliche spezifische Reaktion handelte, konnte leider nicht eruiert werden, da wir späterhin keine Gelegenheit hatten, diese Patienten selbst zu untersuchen, oder eine Kontrollreaktion vorzunehmen oder zu veranlassen. Über die Spezifität der Trockenblutreaktion wird an späterer Stelle noch zu reden sein.

Welche große Rolle im heutigen Staate, der möglichst weitgehend den erbkranken Nachwuchs auszuschalten bestrebt ist, die Frage des Ehekonsenses spielt, ist hinreichend bekannt. Drum haben wir hier die Ergebnisse der Sero-reaktionen, die zum Nachweis der Ehetauglichkeit dienen, nochmals besonders zusammengefaßt, weil gerade hierbei die TBR als orientierende Untersuchung Gutes zu leisten imstande ist. Ferner enthält sie eine Zusammenfassung aller der Fälle, bei denen mit Sicherheit eine Lues ausgeschlossen werden mußte. Es handelt sich hierbei um Untersuchungen von: Ammen, Blutspendern, Übernahme ins Beamtenverhältnis usw.

Tabelle 7.

Zahl der Fälle	WaR	MKR II	TBR
90	neg.	neg.	neg.
1	pos.	pos.	pos.
1	pos.	neg.	neg.
2	neg.	neg.	pos.
1	pos.	pos.	neg.

Zusammen 95

Abweichend von den übrigen Seroreaktionen ist der Befund der TBR in r 4. Rubrik. Hierbei reagierte die TBR bei sonst negativem Ausfall der rodiagnose positiv. Diese beiden Fälle müssen als unspezifisch angesehen erden.

Den Hauptteil unserer Untersuchungen bilden diejenigen, bei denen die rodiagnose nur zur Vervollständigung des klinischen Untersuchungsbefundes macht wurde; denn in den meisten Krankenanstalten und Kliniken ist es ja ohl allgemein üblich, daß bei jedem neuaufgenommenen Patienten syste- atisch eine Blutentnahme zur serologischen Kontrolle ausgeführt wird, um n vornherein etwa das Vorliegen einer latenten Lues auszuschließen. So aben denn die Diagnosen, ohne den Verdacht eines spezifischen Prozesses, nz allgemeinen Charakter, wie z. B.: Herz- und Kreislaufstörungen, akute nd chronische Infekte, Organerkrankungen, endokrine und Stoffwechsel- örungen, Tumoren verschiedener Art, Störungen im Bluthaushalt usw. Zum eil sind hier auch Einsendungen ohne jede Diagnose dabei.

Tabelle 8.

Zahl der Fälle	WaR	MKR II	TBR
1355	neg.	neg.	neg.
73	pos.	pos.	pos.
14	pos.	neg.	neg.
2	pos.	neg.	pos.
16	pos.	pos.	neg.
6	neg.	pos.	neg.
42	neg.	pos.	pos.
38	neg.	neg.	pos.

Zusammen 1546

Hierbei seien wieder nur die abweichenden Befunde besprochen. In der tzten Rubrik sehen wir die TBR 38 mal positiv reagieren bei sonst gativem Ausfall der Seroreaktionen. Da es sich bei diesen Untersuchungen ie gesagt um Allgemeinerkrankungen handelt, so muß hier ein un- ezifischer Ausschlag der TBR angenommen werden, wenn wir den usfall der Seroreaktionen als endgültige Entscheidung über das Vorhanden- in oder Nichtvorhandensein einer Lues ansehen wollen. Dies würde einem rozentsatz von 2 auf Hundert entsprechen. Andererseits versagte die TBR 36 Fällen, bei denen die Seroprobe entweder mit der WaR und der KR II oder einer der beiden Reaktionen positiv ausfiel. Setzen wir diese ersager der TBR wieder in Beziehung zur Gesamtzahl, so hätten wir mnach in 2% der Untersuchungen ein Versagen der Reaktionen zu rzeichnen.

Über die Spezifität und Leistungsfähigkeit der TBR.

Aus den letzten beiden Untersuchungsreihen sahen wir schon mit zu- hmender Deutlichkeit sich die Frage herauskristallisieren: wieweit gibt uns TBR spezifische Resultate an? Eine Frage, die in bisherigem Schrifttum

über die TBR diametrale Auffassungen erkennen läßt. Während von d einen Seite mit Sicherheit behauptet wird, daß bei der Trockenblutreakti überhaupt keine unspezifischen positiven Resultate vorkämen, wird v anderer Seite die Auffassung vertreten, daß bei dieser Methode mit et 1—2% unspezifischen Resultaten gerechnet werden muß. Dieses Auseinand weichen der Meinungen gab uns Veranlassung, auch unsererseits die Fra der Spezifität der TBR einer kritischen Betrachtung zu unterziehen.

Wir wählten uns zu diesem Zwecke eine Reihe Blutproben von besonde schweren klinischen Erkrankungsformen aus, wie sie in dem Ausmaße, z. bei Krebs, Stoffwechsel- und Infektionskrankheiten meist nur in den Klinik vorkommen, die uns wegen der damit zum Teil verbundenen allgemei veränderten Reaktionsweise besonders geeignet erschienen, um an Hand dies Fälle die Frage der spezifischen Reaktionsweise der TBR zu überprüf Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind im Nachstehenden zusamme gestellt.

Tabelle 9.

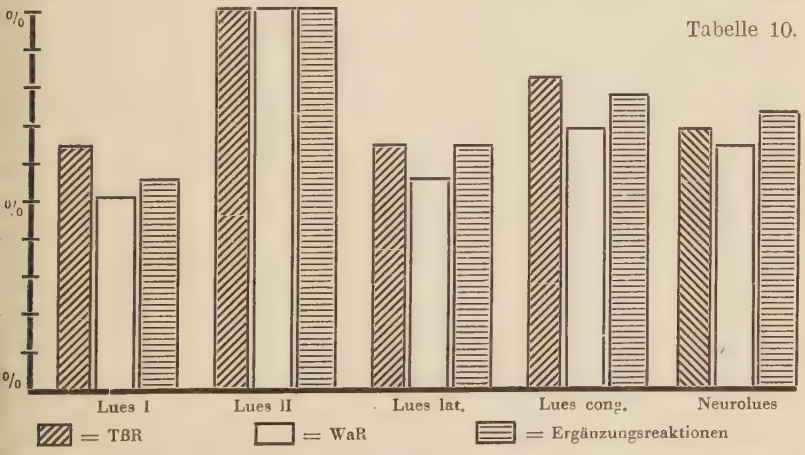
Diagnosen:	Zahl der Fälle	WaR		MKR II		TBR	
		pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	neg
Diabetes mellitus	14	—	14	—	14	—	14
Tuberkulose	23	—	23	—	23	—	23
Basedow	3	1	2	—	3	—	3
Myxödem	1	1	—	—	1	—	1
Lebererkrankungen	9	—	9	1	8	—	9
Anämie	6	—	6	—	6	—	6
Grippale Infekte mit Komplikationen (Pneumonie, Empyem usw.)	37	—	37	—	37	1	36
Scharlach	3	—	3	—	3	—	3
Bleierkrankungen	2	—	2	—	2	1	1
Maligne Tumoren	12	—	12	—	12	—	12
Psoriasis	4	—	4	—	4	—	4
Gravidität	10	—	10	1	9	—	10
Leuchtgasvergiftung	1	—	1	—	1	+	—
Gonorrhoe	7	—	7	—	7	1	6
Ekzem	15	—	15	—	15	—	15
Commotio und cerebrale Tumoren	15	—	15	1	14	—	15
Zusammen	162	2	160	3	159	4	158

Wie wir sehen, fiel dabei die TBR im ganzen 3 mal positiv und einma zweifelhaft aus, bei sonst seronegativer Reaktion. Bei diesen Fällen hande es sich je einmal um einen Fall einer Pneumonie, einer Bleierkrankung, eine Leuchtgasvergiftung einer Gonorrhoe. In diesen Fällen muß das Resultat de TBR als unspezifisch gewertet werden. Rechnet man den zweifelhaften Ausfa der TBR bei der Leuchtgasvergiftung zur positiven Seite, so ergibt sich ei unspezifischer Ausfall der Reaktion in 2,4% der Untersuchungen. Vergleiche wir damit die Untersuchungsbefunde anderer Autoren. Castañeda-Pallaios und Sticht finden in keinem Fall eine unspezifische Reaktion Chediak selbst stellt in 0,85 bis 1% der Fälle ein nichtspezifische Reagieren der TBR fest (KR 1%; MBR 2%). Des weiteren Wendlberger und Schreiner in 0,9%; Sattler 1% (WaR 1,3%; MKR I 0,5%; KR 2%). Leipner 1% (MKR II 2%); Wendeborn 1,8% (Wa 0,6%; KR 2,3%). Stahn berichtet ebenfalls von unspezifischen Ergeb

ssen, die aber nicht näher differenziert sind. Kommt aber sicherlich auf en sehr hohen Prozentsatz. Denn von 621 Proben, die nach der WaR und ein negatives Ergebnis hatten, fiel die TBR 31 mal positiv und 20 mal ifelhaft aus. Hierzu schreibt Stahn: „Es ist anzunehmen, daß nur ein nger Prozentsatz dieser Fälle mit positiver TBR auf eine abgeheilte Lues betreffenden Patienten zurückzuführen ist, und daß bei den weitaus sten Untersuchten die positive Reaktion als unspezifisch zu werten ist" va 10%). Drei weitere Arbeiten aus der Geburtshilfe und Gynäkologie ssen sich besonders mit der Frage, ob die Gravidität einen Einfluß auf Ausfall der Reaktion hat. Dabei findet H. Schwalm 0,4% und avratil und Sattler je 1% unspezifische Resultate. Rechnet man erdings alle von diesen Autoren untersuchten Fälle von insgesamt 1315 sammen, und bezieht darauf die als unspezifisch gefundenen Resultate in öhe von 10, so würde das Ergebnis auf 0,7% lauten. Nach all diesen trachtungen muß also gesagt werden, daß die TBR in mindestens 1% der lle zu einem unspezifischen Ergebnis führt, einem Prozentsatz, der sich rchaus dem Rahmen der Ergänzungsreaktion einpassen würde. Ein höherer rozentsatz wurde von Stahn, Wendeborn und uns festgestellt.

Alle diese Untersuchungen, über die bisher sowohl von eigener Seite als ch von anderen Autoren berichtet wurde, münden meist in 2 Frage-llungen ein: Es wird einerseits die Reichbreite und Zuverlässigkeit der ockenblutreaktion geprüft, andererseits wird eine Entscheidung über ihre ezifität zu fällen gesucht. Was die Spezifität der TBR angeht, so ist rüber im Vorstehenden berichtet worden. An dieser Stelle möchten wir er nochmal einen zusammenfassenden, schematischen Überblick über die istungsfähigkeit der TBR in den einzelnen Stadien der Lues geben, die en prägnanten Ausdruck in der folgenden Tabelle findet. Hierbei ist das rhältnis der Leistungsfähigkeit der einzelnen Reaktionen in den ver-iedenen Luesstadien durch die Höhe der Säulen zum Ausdruck gebracht.

Tabelle 10.



Die Werte für diese Aufstellung wurden aus dem arithmetischen Mittel h den Angaben der einzelnen Nachuntersucher und unserer eigenen er-hnet.

Chediak selbst ordnete die TBR bezüglich ihrer Leistungsfähigkeit zu anderen Seroreaktionen folgendermaßen ein:

Lues I:
1. KR, 2. MKR, 3. TBR, 4. WaR.

Lues II:
Die Ergebnisse lauten hier übereinstimmend: positiver Ausfall sämtlicher Reaktionen.

Lues III:

KR	90 %
MKR	86 %
TBR	86 %
WaR	81 %

Lues latens:

KR	78 %
MKR	78 %
MBR	76 %
TBR	76 %

Zweifelhafte Reaktionen:

MKR	0 %
KR	1 %
TBR	0,85—1 %
MBR	2 %

Schließlich sei hier auch noch zur Vervollständigung der Kritik über die TBR im Schrifttum aus einer Arbeit Sattlers erwähnt, „daß zwei spanische Serologen, M. Hondria und N. S. Carbonero an der Universität Madrid, die TBR nach der Chediak'schen Methodik im Vergleich zu 72 Seroreaktionen anstellten. Es ergaben sich 28 positive Ergebnisse nach der WaR 32 nach der MKR II und 36 nach der KR, während die TBR nur 21 positive Ergebnisse zeigte. Die Verfasser lehnen daher die TBR als Böhme, der bei seinen Nachuntersuchungen 14,16% Versager der TBR im Vergleich mit den Ergebnissen der sonst gebräuchlichen Methoden festgestellt, kommt damit zu dem Urteil, daß die TBR als „vollwertiger Ersatz der zur Zeit gebräuchlichen Untersuchungsmethoden nicht in Frage kommt. Dies entspricht auch unserer Ansicht. Denn als „vollwertiger Ersatz" kommt die TBR genau so wenig in Frage, wie dies auch für den Ausfall nur einer Ergänzungsreaktion zur exakten Diagnosestellung auf Syphilis der Fall ist. So hat ja z. B. auch Meinicke versucht, seine Klärungsreaktion so auszubauen, daß ein negativer Ausfall eine Lues nach Möglichkeit ausschlösse. Meinicke kommt aber selbst zu dem Ergebnis, daß wegen der häufig auftretenden unspezifischen Ergebnisse diese doch nicht ausreiche, um allein etwa in einem Krankenhauslaboratorium angestellt, für die serologische Beurteilung herangezogen werden zu können. Meinicke urteilt hierüber folgendermaßen: „Die syphilitischen Flockungsreaktionen sind auf einem Gipfel der Leistungsfähigkeit angelangt, der ohne unangenehme Steigerung der unspezifischen Ergebnisse anscheinend nicht mehr überschritten werden kann." Ganz allgemein gilt nach den heutigen Erfahrungen der Satz, daß die serologischen Reaktionen bisher noch nicht den Grad der Sicherheit erreicht haben, der nötig wäre, um auf den serologischen Ausfall allein eine Diagnose aufbauen zu können. Diese ist nur unter Berücksichtigung der Anamnese und des klinischen Befundes möglich. Mulzer drückt dies bereits 1910 mit den Worten aus: „Die Serodiagnose kann also nur ein Glied in der Kette der Diagnose bilden, allerdings oft dasjenige, das die Diagnose erst schließt und festigt."

Kehren wir aber nochmal zu dem von uns gegebenen schematischen Überblick zurück, so fällt dabei eine deutliche Überlegenheit der MKR II und TBR gegenüber der WaR auf. Was nun die auffälligen, längst bekannten

Abweichungen der MKR II und WaR betreffen, so finden diese ihre zwangslose Erklärung darin, daß während des Reaktionsablaufes die WaR nur den Beginn des Präzipitationsvorganges (feindisperse Phase) anzeigt, dessen Ende (grobdisperse Phase) durch die Flockungsreaktionen manifest wird. Da der Ablauf der WaR nach einer Stunde durch den Zusatz des hämolytischen Systems zwangsläufig seinen Abschluß findet, so werden naturgemäß nur diejenigen positiven Sera erfaßt, die bis dahin schon eine Reaktion mit den Extraktlipoiden eingegangen sind. Ist dagegen diese Reaktion nach 1 Stunde noch nicht eingetreten, oder — was nicht selten vorkommt — verzögert, so muß die WaR negativ ausfallen, während eine Präzipitationsreaktion, welche sich auf den Endprozeß stürzt, einwandfreie positive Resultate aufweist (Henneberg). Weiterhin aber sehen wir, daß die TBR in einer Reihe von Fällen eine Überlegenheit über die sonst schon der WaR gegenüber empfindlicheren Ergänzungsreaktionen zeigt. Sieht man aber hierbei in Betracht, daß es sich bei der TBR um eine Reaktion handelt, die mikroskopisch abgelesen wird, gegenüber den anderen Methoden, bei denen die Ablesung makroskopisch erfolgt, so wird dies verständlich. Denn gerade hier treten ja kleine Flockungen, die für das Auge noch kaum als solche erkennbar sind, deutlich zu Tage. Dies bedeutet dann aber für die TBR schon ein positives Resultat. So ergibt sich denn auch ein anderes Verhältnis für die MKR II zur TBR, wenn man die Ergebnisse der MKR II ebenfalls mit Hilfe eines Mikroskopes abliest; als sogenannte Mikroreaktion. Wir haben die dabei sich ergebenden Verhältnisse in einer Untersuchungsreihe studiert und in der Tabelle 11 zusammengestellt. Um hierbei auch gleichzeitig eine Kontrolle über die Spezifität ausüben zu können, wurde bei der Auswahl dieser Fälle so vorgegangen, daß einerseits nur solche ausgewählt wurden, bei denen eine sichere Lues vorliegt oder vorgelegen hat. Es handelt sich also hier um Patienten, die in Behandlung stehen bezw. deren Behandlung abgeschlossen ist, und bei denen eine Kontrolle Veranlassung zur serologischen Nachuntersuchung war. Andererseits wurden hier auch die Fälle eingereiht, bei denen zuerst der Mikro-Meinicke abgelesen wurde und daran anschließend, bei positivem Ausfall desselben, die Nachuntersuchung der betreffenden Proben mit den anderen Methoden ausgeführt wurde. Hierdurch sollte geprüft werden, ob der jeweiligen positiven Mikro-Meinicke-Reaktion auch eine positive Serodiagnose entsprach.

Tabelle 11.

Zahl der Fälle	TBR	MKR II		WaR
		mikrosk.	makrosk.	
58	neg.	neg.	neg.	neg.
71	pos.	pos.	pos.	pos.
41	pos.	pos.	pos.	neg.
32	pos.	pos.	neg.	neg.
3	neg.	pos.	pos.	pos.
4	neg.	pos.	pos.	neg.
14	neg.	pos.	neg.	neg.

Zusammen 223

Aus dieser Tabelle ist nun klar zu ersehen, was wir zeigen wollten, daß sich nämlich das Verhältnis der Überlegenheit der TBR zur MKR II bei mikroskopischer Ablesung der letzteren nicht nur ausgleicht, sondern sogar in das Gegenteil umschlägt. D. h. also, daß bei schärferer Ablesungsart der MKR II mehr positive Resultate erzielt werden. Daß hierbei allerdings die Spezifität der Reaktion eine starke Einbuße erleidet, geht aus der Reihe 7 dieser Tabelle hervor. Dort sehen wir 14 mal bei mikroskopischer Ab-

lesung die MKR II allein positiv reagieren. 7 Fälle davon konnten a spezifisch festgestellt werden. 2 hatten die Diagnose: Epilepsie, und je ei betraf einen Fall von Rheuma und einer Hämaturie. In 3 Fällen fehlte d Diagnose. Wenn auch hier wegen der 3 letztgenannten Fälle keine genaue Zahlenverhältnisse angegeben werden können, so geht daraus doch kla hervor, daß eine Erhöhung der Reaktionsschärfe nur auf Kosten d Spezifität erreicht werden kann, wodurch die Reaktion natürlich an Übe zeugungskraft stark verliert. Interessant ist dabei die Beobachtung, daß i einem Fall bei stark positivem Ausfall des Mikro-Meinicke das Ergebnis b der späteren makroskopischen Ablesung nur zweifelhaft war, und in einer Fall bei deutlich positivem mikroskopischen Resultat war die makroskopisc abgelesene Reaktion negativ. Ebenso kommt es vor, daß negative Ergebniss mit der Mikro-Meinicke-Reaktion bei der makroskopischen Ablesung positiv Resultate ergeben. Meinicke versucht auch die Ursachen der zwische der Mikro- und Makro-Reaktion vorkommenden Differenzen klarzustellen. Di Mikroreaktion erfaßt nur die beginnende Flockung, die Makroprobe da Endresultat, nämlich die Sedimentierung der Flocken und die gleichzeitig Klärung der Flüssigkeit. Er empfiehlt daher eine Kombination beide Reaktionen. Das Gleiche gilt dann auch in entsprechender, sinngemäßerweis für die TBR.

Liquoruntersuchungen mit der Trockenblutmethode.

Auf Grund unserer bei den Blutuntersuchungen gemachten Erfahrunge versuchten wir, die TBR auch für die Untersuchung von Liquor cerebro spinalis heranzuziehen und auszuprobieren. Daß sich die TBR auch hierbe in Anwendung bringen läßt, sei als weiterer Befund unserer Arbeiten e wähnt. Die Technik war genau dieselbe, wie wir sie zur Untersuchung b den Blutstropfen anwandten. Zu bemerken ist, daß sich hierbei nicht nu der am Objektträger angetrocknete Liquor verwenden läßt, wie das Voraus setzung für die Untersuchungen bei Blutstropfen ist, sondern sich auch de noch nicht angetrocknete frische Tropfen verwenden läßt; entsprechend den Mikro-Meinicke. Man erzielt damit sogar noch bessere Resultate. Wir ver arbeiteten bei unseren Untersuchungen den am Objektträger angetrocknete Liquor. Bei den hier untersuchten Fällen, die zum größten Teil aus de hiesigen Universitäts-Nervenklinik stammen, handelt es sich vorwiegend um Patienten mit den Diagnosen: Tabes, progressive Paralyse, Lues cerebri dann aber auch um Epilepsie, Gehirntumoren, verschiedenartige Geistes krankheiten usw.

Tabelle 12.
Liquor cerebrospinalis.

Zahl der Fälle	WaR	MKR II	TBR
206	neg.	neg.	neg.
33	pos.	pos.	pos.
7	pos.	pos.	neg.
10	neg.	pos.	neg.
3	neg.	pos.	pos.
2	neg.	neg.	pos.

Zusammen 261

Bei den 2 Fällen, wo allein die TBR positiv war, handelt es sich einmal um eine progressive Paralyse und einmal um eine Arteriosklerosis cerebri. Aus diesen Untersuchungen ist eine deutliche Unterlegenheit der TBR gegenüber den anderen Seroreaktionen zu entnehmen; denn im ganzen werden

17 Fälle, die mit den anderen Seroreaktionen ein positives Resultat aufwiesen, von der TBR nicht erfaßt, sodaß dieselbe hierbei als praktisch brauchbare Reaktion nicht in Frage kommt. Aufgefallen ist uns bei unseren Untersuchungen, daß sich bei einer Anzahl Proben nach der Wiederaufschwemmung mit Kochsalzlösung und Zusatz von MKR II-Extrakt eine große Zahl kleiner Kristallbildungen im mikroskopischen Gesichtsfeld zeigte. Diese Kristallbildungen sind vielleicht als Grund für das häufige Versagen der TBR bei den Liquoruntersuchungen anzusehen.

Untersuchungen über die Aufbewahrungsdauer der TBR-Präparate.

Nichts Sicheres ist bisher darüber bekannt, wielange man am Objektträger angetrocknete und defibrinierte Blutstropfen aufbewahren kann, ohne daß eine Veränderung bezw. eine Abschwächung der Reaktionsfähigkeit bei positiven Proben auftritt. Soweit wir überhaupt Angaben in der Literatur darüber finden, gehen diese weit auseinander. Während Sattler und Castañeda-Pallacios etwa 3—4 Tage für die Aufbewahrung solcher Präparate angeben, ohne daß die Reaktion dadurch beeinflußt wird, vertritt Dahr folgenden Standpunkt: „Das angetrocknete Blut kann zum mindesten noch nach einigen Tagen für die Untersuchung verwandt werden; nach meinen eigenen Erfahrungen noch nach etwa 8 Tagen. Im allgemeinen nimmt aber die Reaktionsfähigkeit positiven Blutes mit der Aufbewahrungsdauer allmählich ab, sodaß sich eine möglichst baldige Untersuchung im Interesse der Erfassung auch schwach positiven Blutes empfiehlt." Chediak hingegen sah eine unveränderte Reaktionsfähigkeit auch bei einer Aufbewahrungsdauer von 60 Tagen.

Um nun über diese Frage selbst zu einem eigenen Urteil zu kommen, haben wir hier eine systematische Versuchsreihe aufgestellt. Von ein und denselben Blutproben fertigten wir uns eine Reihe von Präparaten an, von denen wir je eins sofort untersuchten, und dann im zunehmenden Zeitabstand immer wieder kontrollierten. Wir wählten uns zu diesem Zwecke etwa je 30 stark positive, 30 schwach positive und 30 negative Proben aus und beobachteten deren Reaktionsverhalten bei zunehmender Aufbewahrungsdauer bei Zimmertemperatur. Das Resultat dieser Untersuchungen haben wir in der folgenden Tabelle kurvenmäßig zum Ausdruck gebracht.

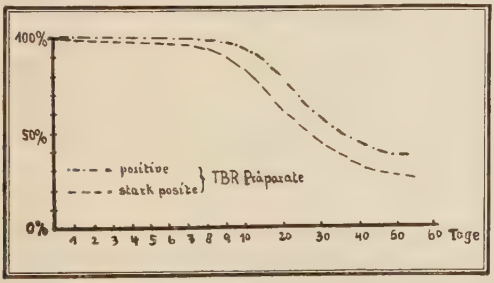


Tabelle 13.

Daraus ist zu ersehen, daß die Reaktionsstärke bei stark positiven Proben etwa zwischen dem 8. und 10. Tag bereits abzusinken beginnt und schwächere Resultate zeigt. Die weniger stark positiven Proben erhalten sich darüber hinaus bis etwa zum 13. Tag gut reaktionsfähig und beginnen dann erst an

Reaktionsstärke zu verlieren. Daß sich die weniger stark positiven Proben ihre gleichbleibende Reaktionsfähigkeit längere Zeit erhalten, erklärt sich damit, daß ganz allgemein positive Proben als solche längere Zeit erhalten bleiben, ehe ein völliges Versagen eintritt. Ehe ein positiver Blutstropfen überhaupt das erste Mal negativ wurde, verging nach unseren Beobachtungen eine Zeitspanne von ca. 20 Tagen. Noch vor dem 20. Tag setzt dann — wie aus der Tabelle zu ersehen — ein schnelleres Absinken der Reaktionsfähigkeit ein, das sich dann in langsamerem Verlauf dem Nullpunkt zu nähern scheint. Da die Werte für diese Kurve nur Mittelwerte darstellen, so muß hier noch besonders betont werden, daß wir natürlich auch einzelne stark positive Proben dabei hatten, die noch nach einer 60tägigen Aufbewahrungsfrist nichts von ihrer Reaktionsschärfe eingebüßt hatten. Im allgemeinen gilt aber doch der Grundsatz, daß die Proben etwa nach 10 Tagen zu untersuchen sind, da sich sonst in dem charakteristischen Gepräge für die einzelnen Reaktionsstufen leicht eine Minderung zeigt. Von den negativen Proben ist zu sagen, daß sie keinerlei Veränderung in der Reaktionsweise erkennen ließen.

Eine weitere Frage, die sich uns bei diesen Versuchen aufdrängte, war die: hat die Temperatur einen Einfluß bei der Aufbewahrung der TBR-Präparate bezüglich des Ausfalles der Reaktion, und bejahendenfalls, wie äußert sich dabei der Einfluß der Temperatur? Denn von aktiven negativen Seren ist es ja bekannt, daß diese bei längerer Aufbewahrung im Eisschrank z. B. bei der WaR zu unspezifischen positiven Resultaten führen können. Ein Prozeß, der allerdings reversibel ist, wenn man die Seren wieder inaktiviert. Wie verhält sich nun dabei die TBR? Wir stellten zu diesem Zwecke mit den zuletzt erwähnten Untersuchungen eine parallele Versuchsreihe auf, nur mit dem Unterschied, daß wir die Proben nicht bei Zimmertemperatur liegen ließen, sondern sie einmal im Eisschrank aufbewahrten, einmal im Brutschrank und sie das dritte Mal wechselnden Temperatureinflüssen aussetzten, d. h. also sie vom Eisschrank in den Brutschrank brachten und umgekehrt. Zwischendurch blieben sie auch mal für einige Zeit bei Zimmertemperatur liegen. Wir wählten zu diesem Versuch wieder eine Reihe stark positiver, positiver und negativ reagierender Blutstropfen aus. Bei diesem Versuch konnten wir nun beobachten, daß die Temperatur in Bezug auf eine veränderte Reaktionsweise der Proben keinen Einfluß hat. Es blieben also negative Proben weiterhin negativ, während die positiven dasselbe Verhalten zeigten. Wenn wir so zwar keinen direkten Einfluß der Temperatur auf eine veränderte Reaktionsweise der Proben erkennen konnten, so sahen wir andererseits doch eine Abhängigkeit der Proben von der Temperatur: insofern nämlich, als sich im Eisschrank aufbewahrte Proben länger ihre Reaktionsstärke erhielten als dies bei denen im Brutschrank der Fall war. Wenn dieser Unterschied auch nicht so sehr groß ist, so ist er immerhin nicht wegzuleugnen. Wir haben dies Verhalten wiederum in einer Kurve zur Darstellung gebracht. Dabei haben wir wegen der besseren Übersicht die stark positiven und positiven Proben in einer Kurve zusammengefaßt.

Bei der Aufbewahrung im Eisschrank erhalten sich die TBR-Präparate also bis etwa zum 15. Tag gut reaktionsfähig, während bei im Brutschrank aufbewahrten Proben die Reaktionsfähigkeit schon etwa mit dem 8. Tage abzusinken beginnt. Das frühere Versagen der Brutschrankproben ist vielleicht durch Zersetzungsprozesse zu erklären. Denn beim Aufschwemmen mit Kochsalzlösung fiel uns bei diesen Tropfen ein eigenartig fauliger Geruch auf.

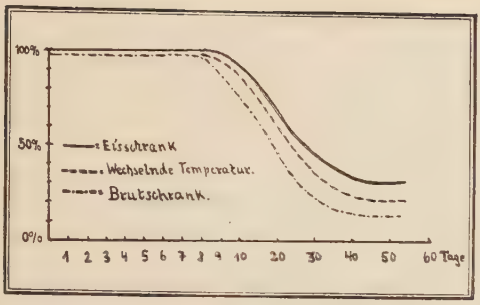


Tabelle 14.

Daß also bei der TBR die Temperatur keinen Einfluß auf die Reaktionsise hat, könnte man sich vielleicht so erklären, daß der Eintrocknungsozeß des Bluttropfens etwa mit der Inaktivierung der Seren gleichzusetzen . Dadurch kämen dann die unspezifischen Funktionen ebenso wie die hutzfunktionen des Serums in Wegfall, und es bleibt bei der späteren rarbeitung nur die spezifische Komponente übrig. Oder wie Meinicke s kurz und bündig ausdrückt: „Das Inaktivieren reinigt die Reaktionen n störenden Beimengungen."

Brauchbarkeit der TBR.

Nach den Erfahrungen, die wir mit der TBR gesammelt hatten, schien s diese Methode — besonders wegen ihrer Einfachheit und Billigkeit — cht brauchbar für Massenuntersuchungen zu sein. Ein Standpunkt, der mütig von allen Nachprüfern vertreten wird. Auf diesem ihr ureigensten biete erscheint sie als die Reaktion der Wahl zur Durchführung großer entierender Reihenuntersuchungen auf Lues, wie sie in der Gesundheitsrung im nationalsozialistischen Staate im Sinne einer vorbeugenden sundheitspolitik immer mehr erstrebt werden.

So hat sich uns z. B. die Methode bewährt gelegentlich einer Betriebstersuchung, die von unserem Stoßtrupp Hallenser Studenten im Rahmen s diesjährigen Reichsberufswettkampfes im Sudetendeutschland durchgeführt rde. In einer Spinnerei in Asch wurde neben sozialhygienischen Unterhungen vor allem auch der Gesundheitszustand jedes einzelnen Arbeiters d dessen Familienangehörigen einer eingehenden Untersuchung unterzogen. bei sollten evtl. auftretende Gesundheitsschädigungen durch den Betrieb tgestellt werden, andererseits sollte, abgesehen von diesen spezifischen riebsschädigungen, ein Bild über den Gesamt-Gesundheitszustand der egschaft gewonnen werden. Dabei leistete uns dann auch die TBR herragende Dienste. Es wurden auf diese Weise von uns 713 Blutstropfen n den Arbeitern untersucht. Denn bei diesen serologischen Reihenunterhungen möchte man ja gerade — wie dies Dahr in seiner Arbeit ebens betont — die Fälle von Lues herausfinden, die keinerlei anamnestische r klinische Anhaltspunkte bieten. Und gerade diese zeigen, da unbehandelt, t durchweg einen stark positiven Ausfall der Luesreaktion, sodaß sie auch der TBR sicher erfaßt werden. So konnten wir denn mit Hilfe der R bei 8 Arbeitern das Vorliegen einer latenten Lues aufdecken.

Wenn wir nun zum Schluß noch ein Werturteil über die TBR abgeb
sollen, so wäre zunächst ganz allgemein zu sagen, daß sich die v
Wassermann Neisser und Bruck gefundene Komplementbindung
reaktion bis auf den heutigen Tag als Standartmethode zur Serodiagnost
der Syphilis erhalten hat. Die in der Folgezeit hinzugetretenen Ergänzung
reaktionen, welche die WaR allein nicht zu ersetzen vermögen, steige
durch ihren gleichsinnigen Ausfall die Sicherheit der Diagnose und bilden
wertvolle Stützen der Serodiagnostik. Über die TBR selbst wäre zu sage
daß sie im allgemeinen mit den empfindlichen und komplizierten Serum
proben eine Übereinstimmung zeigt. Sie ist aus diesem Grunde eine für d
Luesdiagnose brauchbare Reaktion. Nicht daß ihre alleinige Anwendung ei
ausreichende serologische Untersuchung wäre — eine kontrollierende Paralle
reaktion wird ja für jede Luesprobe verlangt —, aber als Orientierung
reaktion erscheint sie brauchbar. Hierfür ist sie vielleicht noch geeignet
als einige Flockungsreaktionen.

In Übereinstimmung mit den meisten Autoren halten aber auch wir d
TBR trotz der Vorteile, die sie bietet, nicht für die Sprechstunde des pra
tischen Arztes geeignet. Wobei besonders zu betonen ist, daß doch ei
gewisse serologische Schulung dazu erforderlich ist, um die Leistungsfähi
keit dieser Methode zu garantieren. Aus diesem Grunde gehört die Ser
diagnose der Syphilis ganz allgemein nicht in die Hand beschäftigt
Praktiker, die die Reaktion „nebenbei" ausführen. Die Resultate, von den
zuweilen Glück und Wehe ganzer Familien abhängt, sind so schwerwiegen
daß diese Reaktionen lediglich Privileg von solchen Untersuchern sein durfe
die auch die volle Verantwortung für ihre Resultate zu übernehmen in d
Lage sind. Gilt dies vom Standpunkt der Serologen aus, so wäre dem v
Seiten des praktischen Arztes noch ein wesentlicher Faktor hinzuzufüge
und das ist die Zeit. Denn bei dem heutigen Zustrom von Patienten, d
selbst eine mittelgroße Praxis hat und wo alles darauf gerichtet ist, d
praktischen Arzt möglichst zu entlasten (diagnostische Institute) stellt die
vorgeschlagene Sprechstundenreaktion doch nur eine neuerliche Zeitbelastu
für den Arzt dar. Nach unserem Dafürhalten würde ihn eine solche Unte
suchung immerhin eine $^3/_4$ bis 1 Stunde Zeit kosten, die er sich von seine
bis zum Überlaufen mit Arbeit angefüllten Tagesprogramm wirklich nur a
stehlen müßte. Sammelt er andererseits einige Tage über die Tropfen, b
er glaubt eine genügende Anzahl zusammen zu haben, so verliert gerade die
Methode als sogenannte Schnellreaktion oder Sprechstundenmethode ihr
Wert und büßt damit zugleich einen hohen Prozentsatz ihres orientierend
Wertes ein. Denn er würde in diesen Tagen des Aufhebens schon eine exak
Diagnose aus einem serologischen Institut erhalten haben, die für ihn da
einen 100%igen Wert besäße. Findet er andererseits einen positiven Ausfa
der TBR, so bedarf dieser Befund, nach einmütiger Ansicht aller Autore
erst wiederum einer Bestätigung durch ein serologisches Institut, was für d
Arzt gleichbedeutend mit einem neuen Zeitverlust wäre.

Wenn die TBR somit auch nicht das Problem einer sogenannten chara
teristischen Schnellmethode für die Sprechstunde des praktischen Arztes
lösen imstande ist, so stellt sie doch eine wertvolle Bereicherung der se
logischen Untersuchungsmethoden auf Lues dar und kann dem Geübten ih
Wertigkeit unter bestimmten Verhältnissen erweisen. So zeigt sich i
Wert, neben einigen anfangs schon angeführten Vorteilen, besonders b
Reihenuntersuchungen, bei der sie beinahe das Mittel der Wahl darste

Zusammenfassung.

In 4580 Fällen werden die Ergebnisse der TBR der WaR und der MKR II gegenübergestellt, und es wird insbesondere versucht, die Reichbreite der TBR in den einzelnen Stadien der Lues festzustellen. Nach unsern Untersuchungen ergibt sich folgendes Bild:

1. Im Frühstadium der Lues Überlegenheit der TBR gegenüber der WaR und MKR II (makroskopische Ablesung). Erfassen der Fälle in 63% gegenüber der MKR II in 59% und der WaR in 53%.
2. Erfassen aller positiven Seren im Lues II-Stadium.
3. Bei latenter Lues besitzt die TBR eine Reichbreite von 59% gegenüber der MKR II mit 57% und der WaR mit 43% und ist somit den Vergleichsreaktionen überlegen.
4. Bei Lues congenitalis Überlegenheit der TBR gegenüber den Vergleichsreaktionen. Nach unseren Untersuchungen wurden von der TBR 38% erfaßt, während von der MKR II nur 33% und von der WaR nur 32% erfaßt wurden.
5. Bei Neurolues zeigt sich die TBR in ihrer Leistungsfähigkeit den vergleichenden Seroreaktionen unterlegen.
6. Es wird über die Spezifität der TBR berichtet und festgestellt, daß in 2,4% der Fälle nicht spezifische Reaktionen auftreten.
7. Die TBR besitzt eine Überlegenheit über die schon sehr empfindlichen Ergänzungsreaktionen. Untersuchungen über die Leistungsfähigkeit der Meinicke-Reaktion bei einer schärferen Ablesungsart (mikroskopisch) gegenüber der TBR ergeben jedoch ebenfalls eine größere Reichbreite derselben mit teilweiser Überlegenheit über die TBR. Allerdings verlieren die Werte der Resultate durch die häufiger dabei auftretenden unspezifischen Ergebnisse an Überzeugungskraft.
8. Es wird gezeigt, daß die TBR in derselben Weise auch mit Liquor cerebrospinalis durchgeführt werden kann, daß aber dabei nicht die Reichbreite der anderen Seroreaktionen erreicht wird und sie somit als brauchbare Methode hierfür weniger in Frage kommt.
9. Es wird über den Einfluß der Aufbewahrungsdauer von TBR-Präparaten berichtet und festgestellt, daß die Untersuchung innerhalb der ersten 10 Tage stattzufinden hat bei sonst eintretendem Verlust der Reaktionsschärfe.
10. Es wird über den Einfluß der Temperatur auf die TBR-Präparate berichtet.
11. Bei einer Betriebsuntersuchung einer Spinnerei in Asch hat sich uns die TBR als orientierende „Sichtreaktion" bewährt.

Zum Schluß dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor P. Schmidt für die liebenswürdige Anregung und Überlassung des Themas zu danken.

Schrifttum.

Antoni: Arch. f. Dermat. 1925 Bd. 149 S. 459.
Böhme: Klin. Wochschr. 1937 Bd. 1 S. 225.
Bruck, C.: Handbuch der Serodiagnose der Syphilis.
Castañeda-Pallacios: Dtsch. Med. Wochschr. 1937 Bd. 2 S. 1155.
Chediak: Arch. med. infant. Hosp. Gracia 1932 I S. 3.
— Arch. med. infant. Hosp. Gracia 1932 I S. 125. Referiert im Ztbl. f. ges. Hyg. 1933 Bd. 29.
Dahr: Dtsch. med. Wochschr. 1934 Bd. 1 S. 94.
— Münch. med. Wochschr. 1934 Bd. 2 S. 1723.
— Dtsch. med. Wochschr. 1936 Bd. 2 S. 1673.
— Münch. med. Wochschr. 1933 Bd. 2 S. 1889.
— Med. Welt 1936 Bd. 1 S. 265.
Doctor: Med. Klin. 1928 Bd. 2 S. 2021.
Henneberg: Zschr. f. Immunitätsforschg. und exp. Therap. 1931 Bd. S. 125.
Kamnitzer: Dtsch. med. Wochschr. 1929 Bd. 1 S. 790.
Köhler, A.: Dtsch. med. Wochschr. 1933 Bd. 1 S. 1036.
Kretz und Paula: Klin. Wochschr. 1930 Bd. 1 S. 315.
Leipner: Dermat. Ztschr. 1935 Bd. 71 S. 247.
Meinicke: Kli. Wochschr. 1929 Bd. 1 S. 113.
Meyer, Bierast und v. Schilling: Ztbl. klin. Med. 1928 Bd. 1(S. 523.
— Münch. med. Wochschr. 1929 Bd. I S. 318.
— Klin. Wochschr. 1931 Bd. II S. 1297.
Mohrmann und Blut: Dtsch. med. Wochschr. 1929 Bd. S. 225.
Navratil: Ztbl. für Gynäk. 1935 Bd. III S. 2429.
Sattler: Inaug. Diss. Berlin 1937.
v. Schilling: Med. Klin. 1928 Bd. I S. 698.
Schmidt, P.: Arch. f. Hyg. 1913 Bd. 80.
— Zschr. f. Hyg. 1911 Bd. 69.
— Ztschr. f. Chem. u. Industr. der Kolloide. 1912 Bd. 10 H. 1.
Schwalm: Monatschr. f. Geb. u. Gyn. 1935 Bd. 100 S. 311.
Sievers, O., Vuori, A. K. und Streng: Acta soz. Medic. fenn. Du decim, A 16 H. 1 Nr. 5. Referiert Ztbl. f. ges. Hyg. Bd. 33.
Stahn: Ztbl. f. Bakt. I Orig. Bd. 139 S. 188.
Sticht: Inaug. Diss. München 1937.
Wendeborn: Dermat. Wochschr. 1935 Bd. 101 S. 1543.
— Dermat. Wochschr. 1937 II S. 1173.
Wendlberger und Schreiner: Dermat. Wochschr. 1935 II Bd. 1(S. 1539.
Wichmann: Arch. f. Dermat. 1926 Bd. 150 S. 500.

Lebenslauf.

Am 31. März 1910 wurde ich, Bernhardt, Christian, Friedrich, Walther Ahrens, Sohn des verstorbenen Direktors und Chefarztes Dr. med. Wilhelm Ahrens und seiner Ehefrau Helene, geborene Lüdke, zu Teupitz, Kreis Teltow, geboren. Nach dreijähriger Vorschulzeit in Teupitz wurde ich Ostern 1919 in die Sexta des Sorauer Gymnasiums aufgenommen. An derselben Schule bestand ich Ostern 1930 meine Reifeprüfung. Danach wandte ich mich dem Studium der Medizin zu und bezog nacheinander folgende Universitäten: Göttingen, Erlangen, Innsbruck, Göttingen, Breslau, Halle. Meine ärztliche Vorprüfung legte ich 1932 in Erlangen ab. Am 18. Februar 1936 bestand ich meine ärztliche Prüfung an der Universität Halle. Im Jahre darauf, am 15. März 1937, erhielt ich meine ärztliche Approbation. Mein Praktikantenjahr verbrachte ich auf einer chirurgischen Abteilung des Elisabeth- und Diakonissenkrankenhauses in Berlin und im Kreiskrankenhaus Oranienburg. Im Anschluß an das praktische Jahr übernahm ich einige Vertretungen von praktischen Ärzten. Vom 1. Dezember 1937 bis 1. Mai 1938 war ich als Volontärarzt in der medizinischen Universitätsklinik in Leipzig tätig. Seit dem 1. Oktober 1938 bin ich am Hygienischen Institut der Universität Halle als Assistenzarzt beschäftigt.

Druck: Carl Nieft, Spezialwerkstätten für wissenschaftliche Arbeiten, Bleicherode a. H.